

図1 総合重症度の占める割合

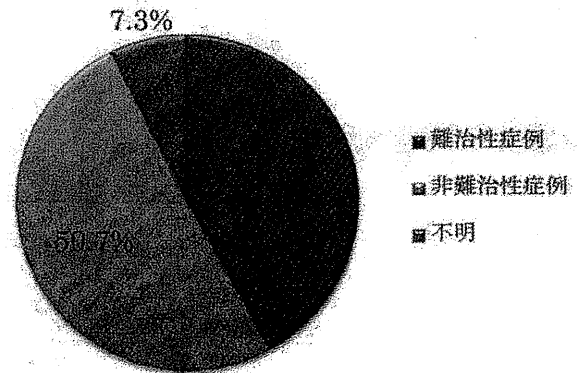


図2 難治性症例と非難治性症例の占める割合

結果

登録された343例のうち重症度1度の症例は221例(64.4%)、重症度2度の症例は64例(18.7%)、重症度3度は42例(12.2%)、重症度4度は12例(3.5%)、重症度5度は4例(1.2%)であった(図1)。「重症度5度」、「重症度4度」の症例群を「重症度が1~3度」の症例群と比較検定し有意差(有意水準1%, P値<0.01)を認めた項目は、初発時期、病変の深さ、病変の大きさ(長径)、1症例で病変の占める部位数、重症度が複数登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、塞栓術の回数、レーザー治療の回数、治療の転帰、難治性か否か(主治医判断)との関係であった。

一方、難治性症例は144例(42.0%)、非難治性症例は174例(50.7%)、不明は25例(7.3%)であった(図2)。難治性症例群と非難治性症例群を比較検定し有意差(有意水準1%, P値<0.01)を認めた項目は、初発時期、病変の深さ、病変の大きさ(長径)、1症例で病変の占める部位数、複数重症度が登録されている症例数、受診時および既往症状、診断の根拠、診断に有用だった画像診断、硬化療法の回数、入院回数、治療の転帰、重症度との関係であった。

考察

1972年に当時の厚生省(現厚生労働省)は「難病対策要綱」で①原因不明、治療方法未確立で後遺症を残すおそれが少なくない疾患、②経過が慢性にわたり、経済的問題のみならず介護等に著しく人手を要するため家族の負担が重く、精神的にも負担の大きい疾患を難病と整理した。2013年1月17日厚生労働省の難病対策委員会は、難病対策の見直しと新法制化に向けた最終報告案をまとめ、患者数がおおむね人口の

0.1%(約12万人)以下、一定の診断基準があるなどの新たな条件で助成対象を選び直すことになった。また一方で、医療費助成の総事業費は毎年増加しており都道府県の大幅な超過負担が続いているため、患者の重症度に応じた医療費助成の傾斜配分、収入に応じた自己負担も求められている。

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究」の研究活動として行われた。2013年に施行予定の本調査の前に、パイロットスタディとして5施設からのデータを収集し分析を行った。あわせてWeb登録システム入力操作性の検証と、研究班内で討議のうえ作成した「血管腫・血管奇形重症度分類」の実用性を検証した。この重症度分類の作成にあたり、機能的評価と整容的評価の重症度の重みに関するバランスに配慮した。また労働者災害補償保険法障害等級表²⁾、NYHAの心機能分類³⁾、障害年金制度の耳・鼻・口の障害に対する障害認定基準⁴⁾などを参考にして、本疾患による障害と、外傷や脳梗塞など他疾患に起因する障害とのバランスも考慮し、本分類について社会的なコンセンサスが得られやすいよう配慮した。

今回の調査結果概要(患者の年齢・性別、疾患頻度、治療方法など)については当研究班のホームページ(<http://www.dicomcast.com/va/index.html>)を参照されたい。

今回の予備調査で登録された343例中、重症度1度に分類された症例は221例(64.4%)、重症度2度の症例は64例(18.7%)、重症度3度は42例(12.2%)、重症度4度は12例(3.5%)、重症度5度は4例(1.2%)であった。さらに重症度分類の項目ごとに細かくみても、重症度1度の症例が数多く占め、重症度が高くなるにつれその症例数が少なくなる

表2 各項目別にみた重症度の人数

	1度 (人)	2度 (人)	3度 (人)	4度 (人)	5度 (人)
整容障害 頭部	2	2	0	0	
整容障害 顔面・頸部	30	16	9	5	
整容障害 眼瞼	2	0	1	0	
整容障害 鼻	0	0	0	0	
整容障害 口唇	1	0	0	1	
整容障害 耳	1	3	0		
整容障害 手部	5	0	1		
整容障害 上肢	10	1	0	2	
整容障害 体幹	16	5	0	0	0
整容障害 大腿	14	1	1	0	2
整容障害 下腿	13	6	8	0	2
中枢・末梢神経	96	14	3	0	0
眼瞼・眼球機能	0	2	1	0	0
鼻機能			0		
耳機能	0	2	0	0	0
呼吸機能・心機能	1	0	0	2	0
咀嚼機能・嚥下機能		3	0	0	0
構音機能		3	0	0	0
手部・上肢機能	4	1	0	0	1
下腿機能	6	9	4	1	1
体幹機能	2	1	2	0	0
大腿機能		10	0	0	0
出血および出血の可能性	12	1	5	3	0
感染および感染の可能性	0	0	9	0	0
難治性皮膚潰瘍	2	1	5	0	0
凝固能異常			2	1	0

(障害を複数もつ患者では最大値をその患者の重症度としている)

表3 重症群 (重症度4度と5度) と難治性群の共通点

それぞれの比較群と (軽症群または非難治性群と比較して) 有意差を認めなかった項目	比較対象と有意差を認めた項目
性別, 病変のおもな占拠部位, 動静脈奇形の場合 Schöbinger 病期, 診断名, 他院での治療の有無, 手術回数, 保存的治療の有無	初発時期, 病変の深さ, 病変の大きさ (長径), 1症例で病変の占める部位数, 重症度が複数登録されている症例数, 受診時および既往症状, 診断の根拠, 治療の転帰

傾向を認めた。重症度3度が極端に多く突出した分布を示すといった、好ましくない分布の偏りは認めなかった (図1, 表2)。

症例の重症度が高くなるほど複数の整容的または機能的障害を重複して罹患しやすいことも明らかになった。

重症度5度の4例中4例が難治性に分類され、重症度4度の12例中11例が難治性に分類された。重症度が4度または5度の症例群と難治性の症例群ではともに、初発時期, 病変の深さ, 病変の大きさ (長径),

1症例で病変の占める部位数, 複数の重症度が登録されている症例数, 受診時および既往症状, 診断の根拠, 治療の転帰の項目で、軽症例や非難治性群に比べて有意差を認めた。このことから、重症例と難治性症例には臨床症状 (初発時期・複数の症状を呈すること)・病変の深度と範囲・治療転帰などで共通点をもつことが示された (表3)。

しかし一方で、難治性症例144例のなかで重症度5度または4度の症例は15例であり、その割合は10%程度であった。難治性症例であっても必ずしも重症度

が高いとはいえないことが示された。研究班は「症状の重症度」を定義することで「疾患の難治性」に客観的な指標を与えることが可能になると当初考えていたが、この予想と異なる結果となった。重症度は疾患治療の困難さとは結びついておらず、主治医の判断する「難治性」の指標にならないことが分かった。

主治医が患者を難治性と判断する根拠には、病勢や患者背景により加療困難な「不能」、あるいは治療に反応しない「不応」という2つの要素がある⁹⁾。今回のデータからは、筋層もしくは骨に達する症例、若年発症例、Klippel-Trenaunay 症候群や Parkes Weber 症候群の症例、入院回数の多い症例、加療後に症状が不変もしくは増悪した症例で、主治医が難治性と判断しやすい傾向が示された。

難治性/非難治性の分類とわれわれの作成した重症度分類に「難治性症例＝重症例」といった一対一対応の関係は認められなかった。血管腫・血管奇形は、初期の検査・診断時に無症状であることが少なくない疾患であり、その治療経過において不能あるいは不応となることが多い疾患であるということが「難治性症例＝重症例」とならない理由だと考えられる。また今回の研究結果は、診療を行っても直接病変の改善に結びつけることが困難なために、経年的に重症化していく血管腫・血管奇形の臨床経過の特殊性を示唆しているものと考えられた。

血管腫・血管奇形患者のなかで重症と診断される症例と難治性と判断される症例は、異なる要素として存在していることが明らかになった。そのため難病指定においては、難治性と重症という2つの要素をもった症例を抽出する必要がある。今後、重症度分類策定において難治性と重症という2つの要素を満たす症例を適正な人数に近づけることを目標に、重症度分類を見直し調整する必要があると考えられた。

「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究」班の活動は、血管腫・血管奇形診療ガイドラインの作成、難治性血管奇形診断基準素案の作成、血管腫・血管奇形疾患の啓蒙のための疾患情報ホームページの作成など、多岐わたる。

多施設協力体制で行う、わが国初の血管腫・血管奇形患者の実態調査も研究班の主要な研究活動である。この調査結果をもとに治療指針を作成し、患者に対する施策を実行するための基本データも作成する計画である。手術と並んで硬化療法・塞栓術が血管奇形に対しては有効と考えられ、実際に多くの臨床成績を上げ

ている。しかしわが国ではその多くが保険認可されておらず、治療上の重要な問題となっている。わが国で現実に施行されている手術・硬化療法・塞栓術の施行件数を把握することは、硬化療法・塞栓術の保険認可のうえで重要なデータとなると予想される。

まとめ

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究」の活動の一部を報告した。血管腫・血管奇形の治療法開発・承認、難治性疾患としての病態把握のための基盤形成を研究班は目指している。今回の研究の結果をふまえて全国規模の疫学調査を本年（2013）予定している。日本形成外科学会認定施設、教育関連施設、日本 IVR 学会 IVR 専門医修練認定施設に調査への参加を依頼する予定である。

力久直昭

千葉労災病院形成外科

〒290-0003 千葉県市原市辰巳台東 2-16

E-mail: rikihisa@faculty.chiba-u.jp

利益相反：本研究は、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班 患者実態調査および治療法の研究」の資金を得て施行した。

文 献

- 1) Kohout, M.P., Hansen, M., Pribaz, J.I. & Mulliken, J.B.: Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast. Reconstr. Surg.* 102: 643~654, 1998.
- 2) 財団法人労災サポートセンター：労災補償 障害認定必携（第15版）. 56~64, 財団法人労災サポートセンター, 東京, 2011.
- 3) The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels (9th ed.). 253~256, Little, Brown & Co., Boston, 1994.
- 4) 千葉県健康福祉部障害福祉課：身体障害福祉法による診断書記載要領. 3~6, 千葉県健康福祉部障害福祉課, 2010.
- 5) 日本肝臓学会：肝臓診療マニュアル（2版）. 118~121, 医学書院, 東京, 2010.

四肢軟部血管奇形

2. 静脈奇形のポリドカノールを用いた硬化療法

川崎医科大学附属川崎病院 放射線科，岡山大学病院 放射線科¹⁾
 三村秀文，松井裕輔，宗田由子，道下宣成
 藤原寛康¹⁾，平木隆夫¹⁾，郷原英夫¹⁾，金澤 右¹⁾

Polidocanol Sclerotherapy for Venous Malformations

Department of Diagnostic Radiology, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School
 Hidefumi Mimura, Yusuke Matsui, Yuko Soda, Norishige Michishita
Department of Radiology, Okayama University Medical School
 Hiroyasu Fujiwara, Takao Hiraki, Hideo Gobara, Susumu Kanazawa

Key words Venous malformation, Sclerotherapy, Polidocanol

はじめに

静脈奇形に対する積極的な治療方法としては硬化療法，手術があるが，治療方針について明確なコンセンサスはない。硬化療法は低侵襲で術後の機能・形態の障害が少ないために，第一選択の治療になりつつあるが，本邦では保険診療未承認である。我々は硬化療法の中でも局所麻酔下に簡便に施行可能なポリドカノール硬化療法，特にポリドカノールフォーム硬化療法について述べる。

静脈奇形治療法の選択

硬化療法の適応は疼痛，腫脹，機能障害などの症状を有する病変，経過観察で急速に増大する病変など，積極的治療を要する病変である。非常に細かい血管腔から成る病変に対しては硬化療法の効果が得られにくく，手術が適している。頭頸部病変に対しては硬化療法後に整容目的のため手術が行われることが多い。当

施設では小学生低学年以下では全身麻酔下にポリドカノールフォームあるいはエタノール硬化療法を施行する。中学年以上では局所麻酔下のフォーム硬化療法あるいは全身麻酔下のエタノール硬化療法を選択する。

硬化剤の選択

硬化剤の種類，硬化作用の程度，注入時の疼痛，特徴的な合併症，推奨最大容量は表1のとおりである。硬化剤の選択方法として，大きい深部病変に対しては無水エタノール，小さく皮膚あるいは神経に近い場合はポリドカノール，エタノラミンオレイト，sodium tetradecyl sulfate (STS：日本国内で入手不可)，希釈したエタノールが適切であるかもしれない。ポリドカノールフォームは両者に使用可能で，多くのタイプの静脈奇形が対象となる。

ポリドカノールは下肢静脈瘤，食道静脈瘤に有効で保険認可されている。下肢静脈瘤に対しては液体のまま使用可能だが，最近ではフォームにして使用され

表1. 硬化剤の比較

	Sclerosing power	Pain on injection	Characteristic complications	Maximum dosage (adult)
Absolute Ethanol	strong	severe	extravasation through venous walls - skin necrosis, nerve injury cardiovascular collapse	0.5~1 ml/kg
5% EO (Ethanalamine Oleate)	moderate	mild	hemolysis - hematuria, renal failure pulmonary toxicity	20 ml
3% STS (Sodium Tetradecyl Sulfate)	moderate	nearly painless	anaphylactic shock	4~10 ml
3% POL (Polidocanol)	week	nearly painless	anesthetic effect - hypotension, bradycardia reversible cardiac arrest	0.07 ml/kg (2 mg/kg)

表2 製造メーカーによる静脈瘤径別の推奨ポリドカノール濃度(液体で使用した場合)

ポリドカノール濃度	静脈瘤径
0.5%	1mm未満
1%	1mm以上3mm未満
3%	3mm以上8mm以下

ることが多い。静脈瘤の径別のポリドカノール(液体)の推奨濃度は表2の通りである。フォーム作成に使用するポリドカノールの適切な濃度についてのコンセンサスは無い。

フォームとは硬化剤とガスを混和したものである。硬化剤としてはポリドカノール、STS、エタノラミンオレイトが使用され、ガスとしては炭酸ガス(CO₂)あるいは空気(フィルターを通した室内空気)が使用される。フォームの利点としては硬化剤の表面積、硬化剤と血管内皮との接着性を増加させる。またフォームは血管攣縮をきたし、硬化剤の効果を高める。これらの利点により液体硬化剤の量を減らし、より太い血管に対して有効であると考えられる。

術前評価

疼痛があればその頻度を問診し、疼痛スコア(VAS: visual analog scaleあるいはNRS: numerical rating scale)を計測する。整容目的であれば写真により評価する。画像診断として超音波、MRIを行い、診断を確定し、病変の大きさ・深さや近接する重要臓器との関係を把握する。その他、血液検査(腎機能、凝固能を含む)、検尿を行う。

術前処置

当施設では術前処置として6時間絶食、2時間絶飲としている。成人に対しては手技の30分前に塩酸ヒドロキシジン(アトラックスP)25mg筋注を行い、手技直前にフェンタニル50 μ g静注を行う。前腕病変などコンパートメント症候群を来す危険性がある場合はステロイド投与を行う。術前より翌日までデキサメサゾン0.1mg/kg/8hr静注を行い、以後プレドニンを経口投与し一週間でテーパリングする。

疼痛のある患者に対しては、術前に疼痛・圧痛がある部位を囲むようにマーキングする。全体を一度に治療することが困難な大きい病変に対しては、疼痛がある部位を集中的に治療する必要があり、マーキングは特に重要である。

ポリドカノールフォーム硬化療法の手技

準備する器具としては23G翼状針、22G注射針に延長チューブ接続したもの、CO₂ガスター、10mlシリンジ2個と三方活栓、超音波装置(7.5MHzプローブ)などである(図1)。

ポリドカノールフォームの作成方法は以下のとおりである。3%ポリドカノールとCO₂を1:4の比率で混和する。10mlシリンジ2個と三方活栓を用い、20往復バンピングしてフォームを作成する(図2)。これは下肢静脈瘤フォーム硬化療法のTessari法¹⁾の変法である。

超音波ガイド下に病変を穿刺し、逆流を確認後、造影剤を注入する。造影により血管腔内に針先があること、病変の形態、病変内血流停滞の程度、造影剤の必要量、病変内から流出静脈・深部静脈への造影剤の拡がりを観察する。必要があれば血流をコントロールし、DSA下に硬化剤を注入する(図3)。一般にフォームは

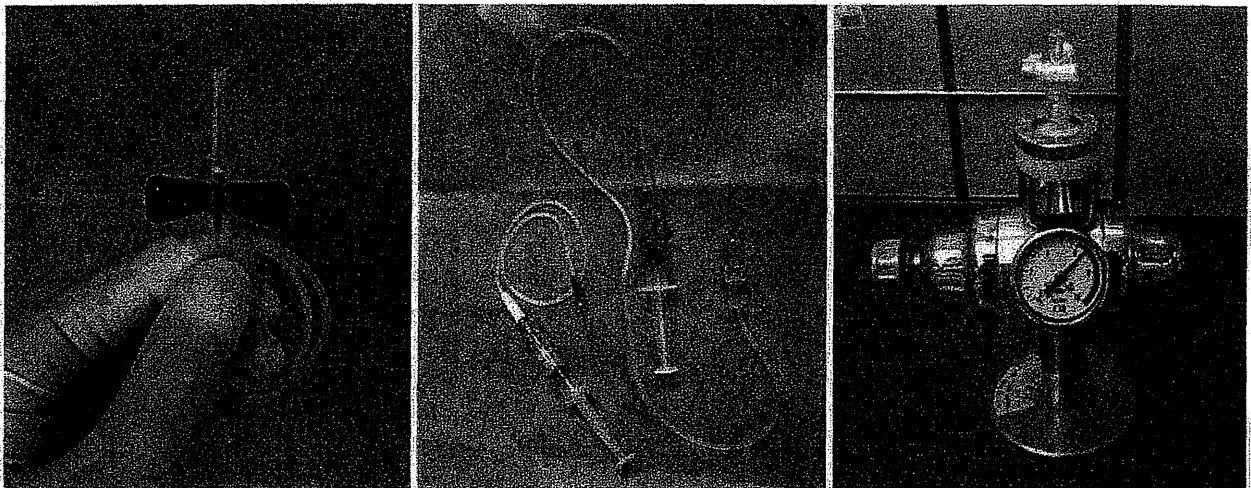


図1 準備する器具

a, b: 23G翼状針(bでは翼をカットしている)、22G注射針と延長チューブ
c: CO₂ガスター

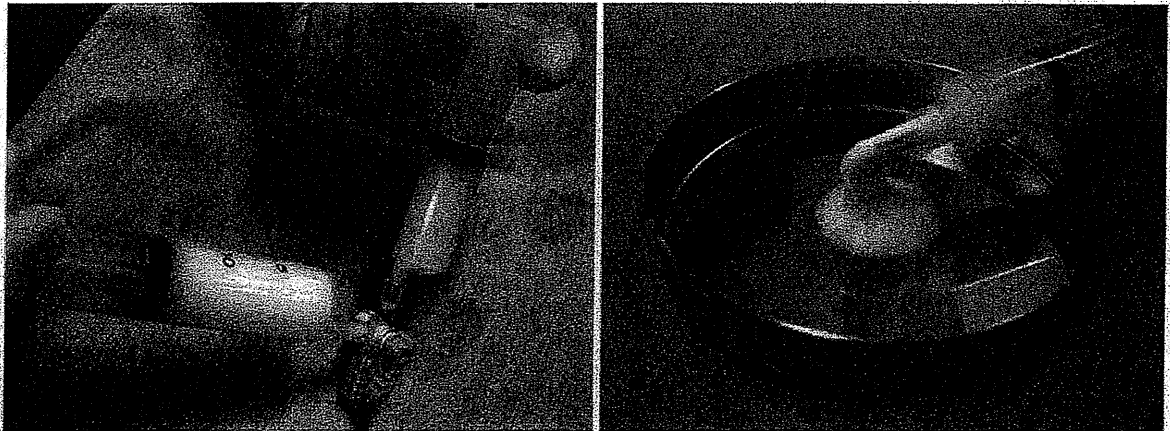


図2 ポリドカノールフォームの作成方法

- a: 3%ポリドカノールとCO₂を1:4の比率で混和する。10mlシリンジ2個と三方活栓で20往復パンプンピングして作成する。
b: 作成されたフォーム。

エタノールよりも硬化作用が弱く、効果の発現に時間を要し、血流コントロールが必要である。その方法としては駆血帯、ガーゼを巻いた鉗子、エアーターニケットなどを用いた流出静脈圧迫を行う。

ポリドカノールフォームの注入方法としては、成人では1回の注入量5ml以下で、DSAで流出静脈に流入しない程度の量を注入する。フォームはDSAで陰性造影剤として描出され、テスト注入した造影剤や延長チューブ内の造影剤が先行することにより、流出静脈を認識できる。必要があれば5分間隔を開け、2回目の注入を行う。複数箇所穿刺し、フォームを注入する。総注入量はCO₂フォームの場合、成人で20ml程度（ポリドカノールにして2mg/kg）としている。空気を使用したフォームを使用する場合、1回注入量、総注入量共に減らす必要があり、下肢静脈瘤硬化療法のヨーロッパコシセンサズミーティング（第2回）では空気を用いたフォーム使用量は1セッション当たり最大10mlにするように勧告している²⁾。

術後管理

前腕病変以外の四肢病変では術後3日間弾性包帯で圧迫する。術翌日皮膚、神経障害などの観察、血液検査、検尿（溶血の有無、腎障害のチェックなど）を行う。

術後評価

術後1ヵ月で合併症の有無、術後3ヵ月で症状・外観・画像を評価する。疼痛がある場合はVAS、NRSで評価する。表在病変や顔貌については写真による外観の評価を行う。病変の大きさの変化についてはMRIあるいは超音波検査による評価を行う。

成績

静脈奇形のポリドカノール（液体）硬化療法の報告と

して、我々は32人の患者に対し同治療を行い、46ヵ月の平均観察期間で疼痛の改善を評価したところ、評価可能であった29人中26人（90%）で疼痛の改善がみられた。また静脈奇形のうち、10cm以下、境界明瞭、硬化剤の停滞が良好な病変で治療効果が高かったと報告した³⁾。重篤な合併症は見られず、皮膚壊死もなかった。しかしながらポリドカノールを過量に投与した患者で術中の四肢・口唇のしびれ、徐脈・血圧低下がみられ、ポリドカノールの使用可能な容量が少ないことが問題であった。

Cabreraら⁴⁾によると、静脈奇形に対してポリドカノールフォーム硬化療法を50人の患者に施行し、病変の縮小は50人中46人（92%）で得られ、疼痛の改善は39人全員で得られた、と報告している。合併症としては重篤なものではなく、皮膚壊死・軟部壊死は4人（8%）でみられた。

合併症とその対策

硬化療法の一般的な合併症として皮膚壊死、神経障害、深部静脈血栓症が挙げられる。硬化剤の血管外漏出による皮膚壊死を防ぐため、逆血の速度とテスト注入した造影剤をよく観察する。逆血がスムーズではなく、造影剤が病変内外の両方に分布する場合は硬化剤を注入しない。深部静脈血栓症の予防のために、血流コントロールにより深部静脈への硬化剤の流入を少なくする。逆に過度の駆血により硬化剤を深部静脈に暴露させないことも重要である。長時間の駆血は望ましくない。なお駆血を解除する際には硬化剤が大循環に流入するので、硬化剤による全身性の合併症にも注意が必要である。術後の皮膚壊死に対してはワセリンなどによる保湿を行う。神経障害の多くは一時的である。コンパートメント症候群を来す危険性がある場合は、前述の通りステロイド投与を行う。その他、小児に対

技術教育セミナー / 四肢軟部血管奇形

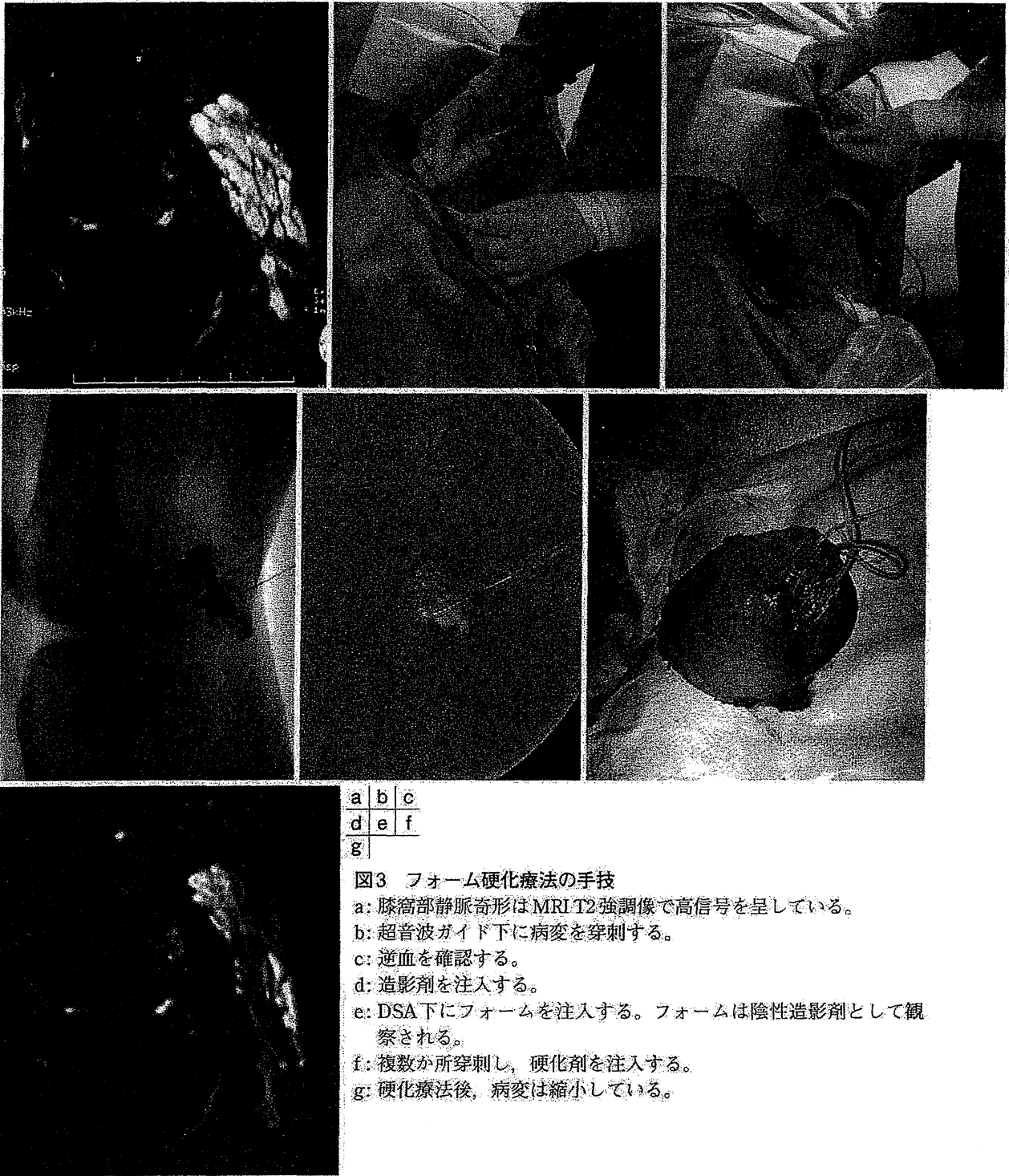


図3 フォーム硬化療法の手技
 a: 膝窩部静脈奇形はMRI T2強調像で高信号を呈している。
 b: 超音波ガイド下に病変を穿刺する。
 c: 逆流を確認する。
 d: 造影剤を注入する。
 e: DSA下にフォームを注入する。フォームは陰性造影剤として観察される。
 f: 複数か所穿刺し、硬化剤を注入する。
 g: 硬化療法後、病変は縮小している。

しては被曝軽減に努める。

ポリドカノールによる合併症として術中の血圧低下、徐脈が挙げられる。これはポリドカノールの麻酔作用によると考えられる。さらに可逆性であるが心停止の報告があり⁹⁾、この症例では2mg/kgのポリドカノール(液体)をワンショットで注入されている。硬化剤の

注入量・注入速度に注意が必要である。ポリドカノールにより溶血を生じることはほとんどないが、血尿がみられれば補液を十分行う。

下肢静脈瘤に対するフォーム硬化療法の合併症として脳梗塞による不全片麻痺が報告されており、この患者では径18mmの卵円孔開存がみられ、左心系への

フォームの流入が原因と考えられた⁶⁾。この報告では空気を使用したフォーム20mlが使用されている。卵円孔開存は一般人の約20%に存在すると言われている。前述のコンセンサスミーティングでは既知の卵円孔開存はフォーム硬化療法の相対的禁忌であり、体位やフォーム使用量について特別な注意が必要であると勧告している。CO₂を使用したフォームは空気を使用したフォームより安全と考えられる⁷⁾。CO₂は毒性がなく、右心系に多量に注入することが可能であるが、空気と比較してフォームの消失が速い⁸⁾。

おわりに

静脈奇形の硬化療法は日本では保険診療未承認である。本治療の普及のためにはその必要性が広く認知されることが第一歩である。硬化療法を施行する際には患者ケアが必須であり、外来診療を含めて関わるものが求められ、さらに形成外科をはじめとする関連各科との密接な関係の構築が必要である。

【参考文献】

- 1) Tessari L, Cavezzi A, Frullini A: Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg* 27: 58-60, 2001.
- 2) Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC: 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany. *Vasa* 37 Suppl 71: 1-29, 2008.
- 3) Mimura H, Fujiwara H, Hiraki T, et al: Polidocanol sclerotherapy for painful venous malformations: evaluation of safety and efficacy in pain relief. *Eur Radiol* 19: 2474-2480, 2009.
- 4) Cabrera J, Cabrera J Jr, Garcia-Olmedo MA, et al: Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol* 139: 1409-1416, 2003.
- 5) Marrocco-Trischitta MM, Guerrini P, Abeni D, et al: Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation. *Dermatol Surg* 28: 153-155, 2002.
- 6) Forlee MV, Grouden M, Moore DJ, et al: Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. *J Vasc Surg* 43: 162-164, 2006.
- 7) Morrison N, Neuhardt DL, Rogers CR, et al: Comparisons of side effects using air and carbon dioxide foam for endovenous chemical ablation. *J Vasc Surg* 47: 830-836, 2008.
- 8) Wollmann JC: The history of sclerosing foams. *Dermatol Surg* 30: 694-703, 2004.

四肢軟部血管奇形

1. AVMに対するエタノール塞栓療法

大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座
大須賀慶悟

Ethanol Embolotherapy for Arteriovenous Malformations

Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine
Keigo Osuga

Key words Arteriovenous malformation, Embolization, Ethanol

はじめに

四肢・軟部の動静脈奇形(AVM)は、年齢とともに進行しやすく、シャント血流増加に伴い、疼痛・腫脹・潰瘍・出血・高拍出性心不全などの症状に至る。深部組織に浸潤して切除困難なことも多く、低侵襲的な塞栓療法が第一選択になる機会が増えつつある。塞栓療法では、血管構築と血行動態に応じた塞栓物質の選択が重要である。特に作用の強い無水エタノール(以下、エタノール)は、有効で再発率も低いとされる一方、重篤な合併症の報告もあり、その使用には十分な知識と技術・経験が求められる^{1,2)}。本稿では、AVMのエタノール塞栓療法の実際について述べる。

塞栓療法の適応

症状軽微で変化に乏しい間は保存的に観察し、疼痛・機能障害や増大傾向を示す場合に治療を検討する。塞栓療法はしばしば反復を要するため、表在性の限局性病変では一期的な根治切除を勧める場合もある。切除適否は、術前や術後の機能障害の兼ね合いも含めて形成外科や整形外科と協議を行う。深在性の切除困難例では塞栓術が優先される。また、止血困難な出血時は、緊急塞栓術が必要になる。

エタノールの特徴

タンパク変性や細胞固定作用を有するエタノールが血管壁に接触すると、障害を受けた内皮細胞が脱落する。内皮の脱落した血管腔では血栓が形成され閉塞にいたる。エタノールによる局所効果は注入速度によって異なり、急速注入(1~5cc/sec)では、局所組織毒性が強く、血管周囲の壊死、血管攣縮、内膜障害などをもたらす。一方、緩徐な注入(0.1cc/sec)では、主に破壊赤血球によるsludge形成による塞栓となる³⁾。エタ

ノールは、中枢神経毒性、低血糖、横紋筋融解、溶血、腎毒性、循環不全など全身副作用もあり、塞栓療法においては全身管理を要する。

禁忌

肝癌に対する経皮的エタノール注入療法用の市販薬の無水エタノール注フゾー(扶桑薬品工業)の添付文書によると、絶対禁忌は、エタノール過敏症、原則禁忌は、重篤な肝障害(総ビリルビン値3mg/dL以上)、重篤な出血傾向とある。AVMに対する治療上は、重要な神経が隣接する部位、流出静脈の拡張が著明でエタノールや血栓の流出制御が困難な場合など、エタノールの投与は慎重にすべきである。

エタノール塞栓療法

エタノールは、血流の早い状態では直ちに流れ去り、広い血管腔では希釈されるなど、その作用を十分發揮できない。動静脈短絡部(nidus)の血管内皮に高濃度のエタノールを十分接触させるよう、投与経路や血流コントロールを最適化すべきである。注入時の疼痛は非常に強く、全身麻酔が必要である。

血流コントロールの手段として、用手圧迫・ターケット駆血・バルーン閉塞などがある。但し、血流を完全に遮断するとエタノールが近位側の正常動脈枝に溢流する恐れがあるため、正常動脈枝までの十分な距離が確保できない場合は、静脈側への順行性血流を少し残すぐらいがよい。実際にエタノールを注入する前に、試験造影を行い、造影剤の挙動をよく観察し、必要注入量を推測する。圧迫や駆血の解除時に高濃度のエタノールや大量の血栓が一気に体循環に流出する危険もあるため、血流コントロールは定期的に解除する必要がある。

また、エタノールはX線透視下での視認性がないた

め、エタノール注入前後に造影剤を注入するサンドイッチ法が基本になる。水溶性造影剤で80%程度までは希釈できるが、透視下での詳細な観察は難しい。リピオドールを混合する方法もあるが、オイルが静脈に流出するため好ましいとはいえない。

血管を即時的に閉塞させるNBCAとは異なり、エタノールの作用には時間がかかる。5~10分間隔でボラス注入を反復し、次第に血栓化や血流が低下する様子をその都度造影で確かめる。血流低下に伴い、追加するボラス注入量も減らす(図1)。超音波では、血栓化が進むにつれて、Bモードで徐々に血管内に点状高輝度が観察される。

エタノールは、血管腔の血液を押しやり血管内皮への接触を高めるよう、ある程度の力で圧入する必要があるが、あくまで正常動脈枝への溢流は回避する。

エタノールの過量投与は、中毒症や心肺虚脱の危険があり、使用量は制限される。肝癌用の無水エタノール製剤(フソー)の添付文書は、1日投与量が原則最大10mlとしている。AVMに対する治療では、文献上0.5~1.0ml/kgが上限とされている。総量だけでなく、1回毎のボラス注入量も重要で、Mitchellらはボラス注入当たり最大0.1ml/kgとし、5分以上の注入間隔を推奨している²⁾。Shinらは、Swan-Ganz・カテーテルを用いた検証から、ボラス注入量が0.14ml/kgを超えると有意に右心負荷が増して危険としている³⁾。小児における至適量は十分検討されておらず、重症低血糖を認めた報告もあり、注意を要する⁵⁾。従って、大きい病変では、一度に無理せず治療を分割・反復する方がよい。

以下、投与経路別に技術的な注意点について述べる。

1) 経動脈的アプローチ(図1)

可能な限りnidus直前までカテーテルの超選択挿入に努める。流入動脈の本数が多く、屈曲・蛇行が強い場合は限界があり、手技・透視時間も長引きやすい。妥協して正常動脈枝より手前からエタノールを注入すると周囲組織の虚血障害の恐れがある。カテーテル操作によるウェッジやスパズム惹起は、血行動態を変えるが、意図せず好都合な血流コントロールにもなり得る。

2) 経静脈的アプローチ

多数の流入動脈が1本の流出静脈(dominant outflow vein)に抜ける場合に有用である。流出静脈までカテーテルを逆行性に挿入し、バルーン閉塞やターニケット駆血を併用する。バルーン閉塞下では、B-RTOの要領になるが、動脈圧がかかり続けると潰瘍など脆弱な組織では出血させる恐れがある。従って、ターニケットを動脈圧以上に加圧したり、動脈側もバルーン閉塞して、動脈圧を下げしておくことも考慮される。流出静脈腔が広すぎる場合は、そのままエタノールを注入しても十分な塞栓効果は望めないの、先にコイルを用いて静脈側のcavityを極力減らすとよい。その際、コイルの逸脱の回避が重要である。引き続き、エタノールを注入する場合、正常動脈まで逆流させ過ぎないように加減する。あるいは、エタノール注入を動脈側からに切り替えてもよい。

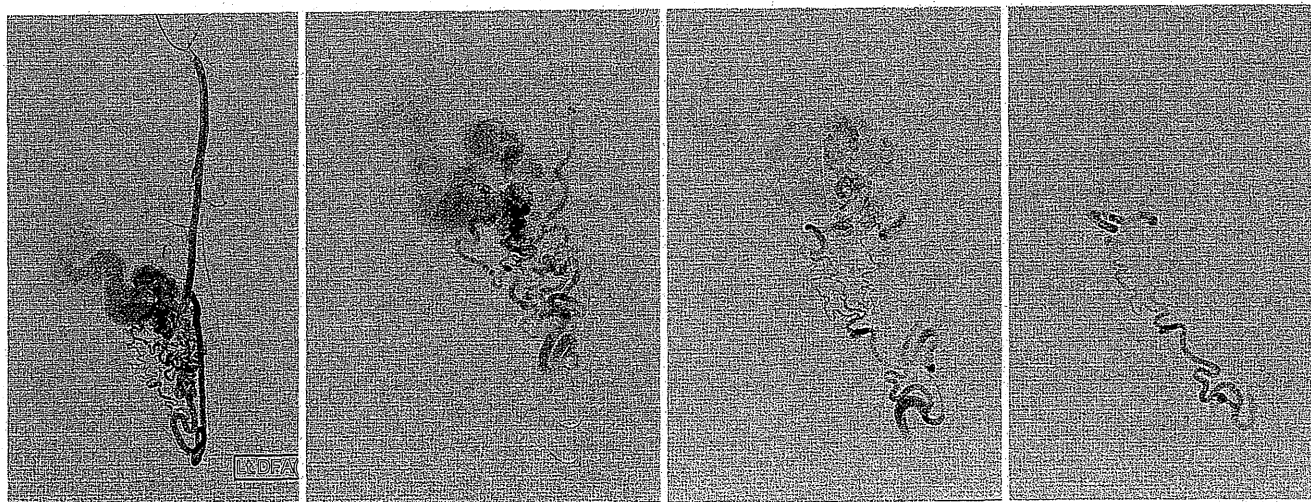


図1 10代女性。左大腿AVMに対する経動脈的塞栓術。

- a: 左深大腿動脈造影。正常な筋肉枝を分岐後、末梢で動静脈短絡(nidus)を形成している。
 b: Nidus直前までマイクロカテーテルを選択挿入し、ターニケット駆血下に造影剤約1mlで造影。屈曲蛇行する複数の流入動脈から拡張した流出静脈に移行する。近位側の正常筋肉枝に逆流しないことを確認し、エタノール1mlを注入。
 c: 5分後の造影。Nidusは減弱している。エタノール0.5mlを追加注入。
 d: 15分後の造影。Nidusはほぼ閉塞した。

a|b|c|d

3) 直接穿刺アプローチ(図2)

経動脈や経静脈アプローチが困難な場合に有用である。超音波下あるいはロードマップ透視下にnidusを穿刺し、ヒットした部位が、nidusの動脈成分側か静脈成分側かを造影で見極める。バルーンやターニケットで血流コントロールしながら、nidusにうまく停留し、正常動脈まで溢れないようエタノールを注入する。穿刺針は、浅い病変には、翼を鉄で切った23~25G翼状針(約1.5cm長)がちょうどよい。翼を切る理由は、せっかくヒットした針が翼の重さで傾いて抜けたり、穿刺を追加する際に翼同士が干渉するからである。翼状針で届かない深さでは、23G注射針(約3cm長)、さらに深い部位には23Gカテラン針(約6cm長)、22Gスパイ

ナル針(約9cm長)などを用意する。翼状針以外では、デッドスペースの小さい(0.4ml)延長チューブと接続する。逆血の確認は重要だが、針内に残った血液とエタノールが接触するとsludgeを作り針が詰まってしまう。シリンジを交換する際に、血液が針内に逆流しやすいため、シリンジの繋ぎ替えは、鉗子で延長チューブを先にクランプしてから行うとよい。針が標的にヒットしなかったり、ヒットしてもエタノール注入に不適切な場合は、抜針せずにそのまま置いておく。その理由は、針を抜いてしまうと出血して圧迫止血に時間を取られたり、次の穿刺部位を決めるのに残した針の位置や角度が目安になるからである。従って、実際にエタノールを注入した針よりもしばしば多い数の針

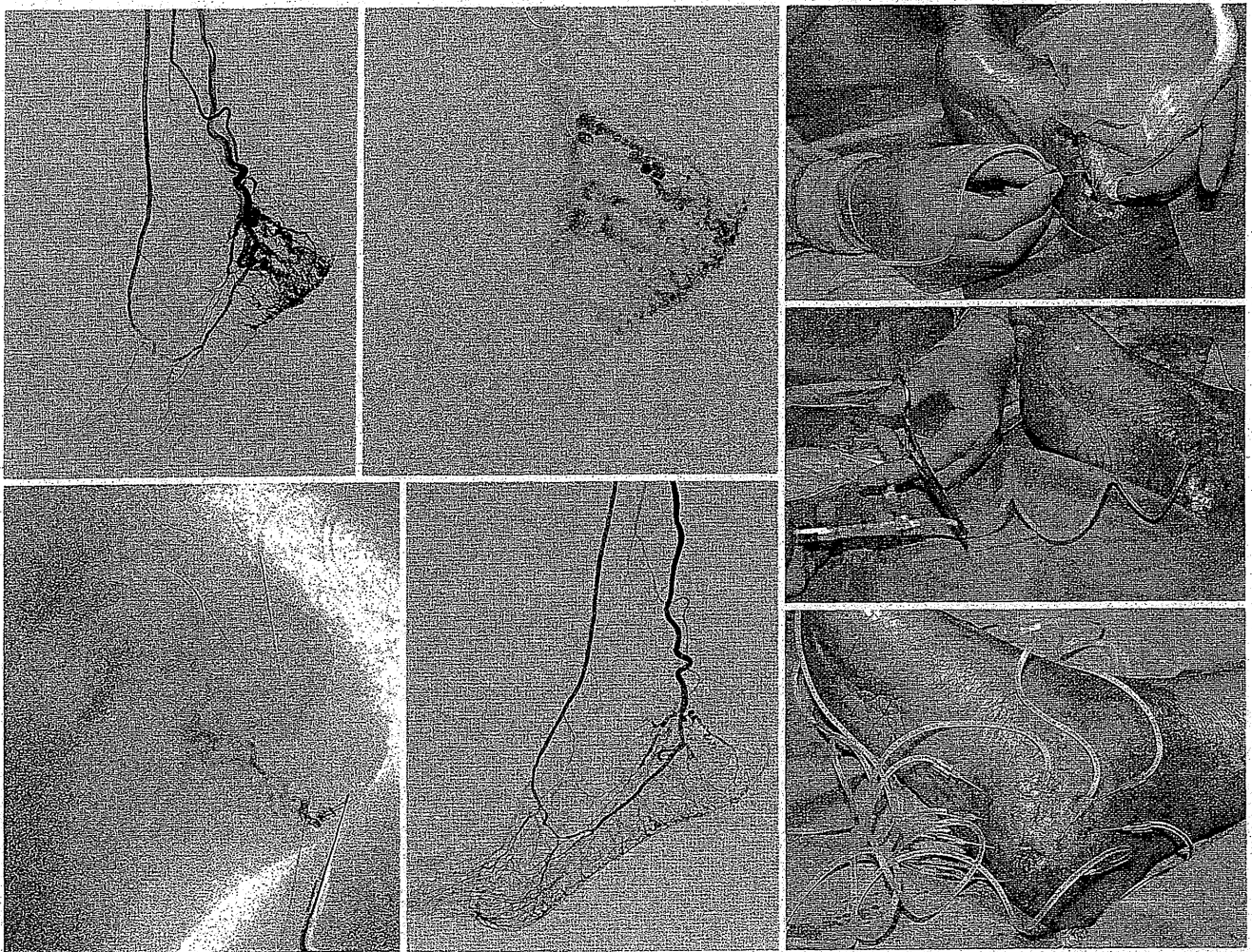


図2 50代女性。左足AVM。主訴は難治性潰瘍と疼痛。

- a: 踵部足底に微細なnidusを認める。
- b: 経動脈的塞栓術を試みるも、nidus直前への十分な選択挿入は困難で、足底動脈への溢流が危惧された。
- c: 直接穿刺造影。異常血管が描出される。ターニケット駆血下に無水エタノールを0.5ml注入。
- d: 2回目の治療終了時のDSA。Nidusはほぼ消失している。
- e: 超音波下に25G翼状針(翼はカット)で皮下の異常血管を穿刺する様子。
- f: エタノール注入終了時に針先に血液が返らないようクランプする様子。
- g: 治療終了時の穿刺針の様子。

a	b	e
c	d	g
		f

が穿刺される。超音波で観察できる場合は、カラーモードでシャント波形を示す血流が残る部分に対して追加の穿刺を行う。

術中管理

術前から十分な補液を行い、腎血流・尿量を確保する。水分バランスのモニターとヘモグロビン尿のチェックを兼ねて尿道カテーテルを留置する。術中は、心電図、血中酸素飽和度、終末呼気二酸化炭素濃度などのモニタリングが必要である。エタノール投与量が0.5 ml/kg以上に達すると肺高血圧や心肺虚脱のリスクも高まるため、ニトログリセリン持続投与、Swan-Ganzカテーテル・動脈ライン・経食道エコーや集中回復室などの準備が必要となる⁹⁾。急激な肺血圧上昇の際は、純酸素投与・血栓溶解・抗凝固療法なども開始する。治療中は、皮膚障害や末梢循環不全が起こっていないか、患部周囲の色調変化や過度の腫脹など視・触診を行う。

術後管理

急性炎症による患部の疼痛・腫脹は、術直後から約1～2週間は持続する。当日から翌日は、鎮痛剤・ステロイド・抗生物質などの投与を基本とし、必要に応じて皮膚保護、患肢挙上を行う。溶血、肝・腎機能障害、横紋筋融解、炎症反応など、血液・生化学・凝固線溶・検尿などのチェックを適宜行う。肉眼的にヘモグロビン尿を認めた場合は重炭酸ナトリウム投与による尿のアルカリ化(ヘモグロビン成分のヘマチン沈着による尿細管閉塞を予防)やハプトグロビン点滴静注を行う。ハプトグロビンは生物由来製剤であり、予防投与は控えるべきである。

合併症

エタノールの血管外漏出や正常終末動脈枝への溢流により、皮膚壊死、筋肉障害、神経障害などが起こり得る。筋肉の術後腫脹が過度になるとコンパートメント症候群を起こす危険もある。筋肉内病変では、癒痕・拘縮による機能障害を来す恐れもあり、急性期が過ぎたら、ストレッチングやリハビリに努める。神経障害は、多くは一過性の知覚麻痺で、ある程度強い障害では、運動麻痺が長引く恐れがある。流出路の血栓化や患部の腫脹圧迫に伴い深部静脈血栓症のリスクもある。高濃度・大量のエタノール、または多量の血栓流出による肺高血圧症や肺塞栓症は、致命的になり得る。

文献上の成績

四肢軟部のAVMに対するエタノール塞栓術の報告は、多くが症例報告や総説で、まとまった成績は少ない。Doらは、四肢・体幹AVM 40例に対して1～24回(中央値3回)計175回のエタノール塞栓術を行い、平均

14.6ヵ月(2～48ヵ月)の観察期間中、27例(68%)で症状改善が得られ、16例(40%)で治癒したとしている⁹⁾。しかし、皮膚壊死・神経麻痺・感染・急性腎不全を含む合併症を21例(52%)に認めたとしている。Parkらは手AVM 31例に対して、1～11回(平均2.8回)のエタノール塞栓術を行い、1例(3%)で根治、22例(78%)で改善、7例(23%)は不変としている。一方、19例(61%)に合併症を認め、内訳は、皮膚壊死14例(45%)、水泡7例(23%)、関節拘縮6例(19%)、一過性麻痺4例(13%)で、2例は切断を要したとしている⁷⁾。いずれも同じ施設からの報告だが有効性が高いと同時に合併症率も高いことが共通している。

まとめ

AVMに対する血管内治療は、施行施設が一部の専門施設に集中する傾向があり、その有効性について高いエビデンスはないのが現状である。特に、エタノール塞栓療法は、優れた効果を示す一方、全身麻酔を必要とし、局所壊死・麻痺から致命的合併症までリスクの高い治療である。従って、他の塞栓物質や治療法とのリスク・ベネフィットを熟慮した上で、エタノール塞栓療法の適応を慎重に判断し、合併症管理も含めて集学的な専門チームにより行われるべきである。

【参考文献】

- 1) Yakes WF, Rossi P, Odink H: How I do it. Arteriovenous malformation management. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19: 65-71, 1996.
- 2) Mitchell SE, Shah AM, Schwengel D: Pulmonary artery pressure changes during ethanol embolization procedures to treat vascular malformations: can cardiovascular collapse be predicted? *J Vasc Interv Radiol* 17: 253-262, 2006.
- 3) Ellman BA, Parkhill BJ, Curry TS 3rd, et al: Ablation of renal tumors with absolute ethanol: a new technique. *Radiology* 198; 141: 619-626.
- 4) Shin BS, Do YS, Cho HS, et al: Effects of repeat bolus ethanol injections on cardiopulmonary hemodynamic changes during embolotherapy of arteriovenous malformations of the extremities. *J Vasc Interv Radiol* 21: 81-89, 2010.
- 5) Joffe D, Bank WO: Morbidity in a pediatric patient having alcohol ablation of an arteriovenous malformation. *Can J Anaesth* 53: 527-528, 2006.
- 6) Do YS, Yakes WF, Shin SW, et al: Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology* 235: 674-682, 2005.
- 7) Park HS, Do YS, Park KB, et al: Ethanol embolotherapy of hand arteriovenous malformations. *J Vasc Surg* 53: 725-731, 2011.

四肢と肩甲骨部の動静脈奇形に対して 血管内治療が奏効した2例

野村 元成¹, 上原秀一郎¹, 大須賀慶悟²,
東原 大樹², 大植 孝治¹, 福澤 正洋¹

要 旨

我々は四肢と肩甲骨部の動静脈奇形 (AVM) に対して血管内治療が有効であった2例を経験したので報告する。〈症例1〉15歳男児。13歳頃より運動時の右肩の疼痛を自覚し、徐々に右上肢挙上が困難になった。症状増悪のため14歳で前医を受診し、造影CTにて血管性病変を指摘されて当院紹介受診となった。血管造影にて右肩甲骨付近にnidusを認めたためAVMと診断し、計3回のTAEを行った。症状は若干軽快している。〈症例2〉15歳女児。3歳頃より左大腿後面に腫脹を認めるも症状なく経過。11歳時に疼痛を認め、前医での画像検査にてAVMを疑われ当院紹介受診となり、TAEや無水エタノールによる硬化療法など計3回の血管内治療を行った。症状も軽快し画像上もnidusは著明に縮小している。AVMの治療目標として症状改善が重要であり、特に小児では低侵襲で複数回治療可能なTAEや硬化療法のような血管内治療が有効と考えられた。

索引用語：動静脈奇形 (AVM), 動脈塞栓術 (TAE), 硬化療法, 血管内治療

I はじめに

動静脈奇形は毛細血管を介さない動静脈の吻合異常であり、Schöbinger分類¹⁾による臨床病期のうち、III期、IV期は特に症状が強く治療を要する。治療法としては外科手術以外に、動静脈短絡路であるnidusの閉鎖を標的とするコイルや塞栓物質を用いた動脈塞栓術 (TAE) などがある。我々は、2004年2月から2009年7月までに当施設で治療したAVMのうち、無水エタノールや他の塞栓物質を併用した血管内治療が奏効した2例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

症例1：15歳男児。

主訴：運動時の右肩疼痛、右上肢挙上困難。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2007年春頃より右上肢を挙上した際に右肩の疼痛を自覚し、その後、徐々に右上肢挙上が困難に

なった。2008年6月、バレーボール中に右肩の激痛を自覚し整形外科を受診した。造影CTにて血管性病変を疑われ、2008年8月に当院紹介受診となった。

入院時現症：心雑音や肺雑音を聴取せず。右肩関節周囲に明らかな腫瘍を触知しないが、右肩甲骨を中心に拍動を触知した。

画像所見：血管造影にて肩甲骨付近に蛇行、拡張した巨大なnidusを認め、その末梢の上腕動脈が狭小化していた (図1A)。

治療経過：外科的手術は機能面から不可能と判断し、2009年3月、nidusへの血流供給が最も豊富な右内胸動脈枝を標的に治療を開始した。血流が速く無水エタノールがほとんど流れてしまうため、superabsorbent polymer microsphere (SAP-MS) を用いたTAEにて血流を減弱させ、引き続き経カテーテル的に無水エタノールを用いたTAEを行った。鎖骨下動脈造影にてnidusの血流が減弱したことを確認して終了した (図1B)。同年6月、右背側肩峰動脈を標的として1回目と同様にSAP-MSと無水エタノールを併用したTAEを施行した (図1C)。同年8月、右上腕回旋動脈、右肩甲下動脈を標的としたが、血管の拡張が著明でSAP-MSによる塞栓効果は望めないと判断して無水エタノールを用いたTAEのみを施

¹ 大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科学

² 同 放射線診断学

代表者連絡先：野村元成 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科学

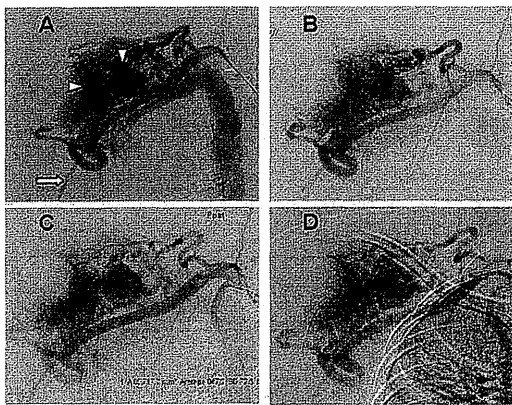


図1 症例1 右肩動静脈奇形

- A. 治療前の血管造影. 右肩甲骨付近に蛇行, 拡張した巨大なnidusを認め(矢頭), その末梢の上腕動脈が狭小化している(矢印).
- B. 1回目の血管塞栓術直後. 治療前よりシャントの血流は減少している.
- C. 2回目の血管塞栓術直後. 1回目よりややシャント血流が減少している.
- D. 3回目のTAE(エタノール注入のみ)直後. 2回目と比較して著変なし. 症状は改善した.

行した(図1D). 計3回のTAEを施行したが, 治療前と比較するとnidusの血流は減弱しており, 右肩の疼痛や上肢挙上困難も改善傾向にある.

症例2: 15歳女兒.

主訴: 左大腿後面の有病性腫脹.

既往歴・家族歴: 特記すべき事項なし.

現病歴: 1998年頃より左大腿後面に膨隆を認めるも症状なく経過していた. 2007年1月, 左大腿後面の軽度の疼痛を伴うようになったため前医を受診し, MRI, エコーにてAVMが疑われたため, 同年2月に当院紹介受診となった.

入院時現症: 左大腿後面に拍動・熱感・硬結を伴う膨隆を認める.

画像所見: 血管造影にて左深大腿動脈各枝にシャントを認める(図2A, B).

治療経過: 2007年8月, 1回目の経皮的塞栓術を施行した. 仰臥位にて右大腿動脈よりカテーテルを挿入し, nidusに流入する左深大腿動脈の枝を標的にSAP-MSおよびn-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA)を使用してTAEを施行した. その後, 腹臥位にてエコーガイド下に流出静脈に経皮的穿刺をして無水エタノールによる硬化療法を施行し, 仰臥位に戻して血管造影にてnidusの縮小を確認した. しかし同年10月, MRIにてnidusのサイ

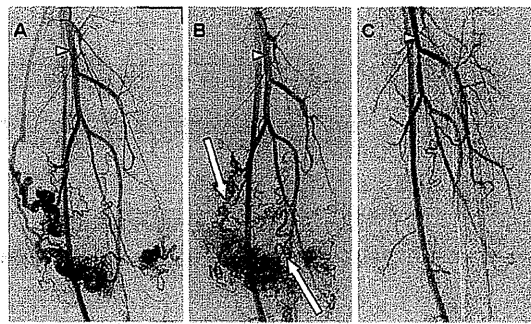


図2 症例2 左大腿動静脈奇形

- A. 診断時の血管造影.
- B. 治療前の血管造影. 深大腿動脈(矢頭)各枝に動静脈シャント(矢印)を認める.
- C. 3回の血管内治療後. 大部分の動静脈シャントが消失した.

ズは治療前と同程度で, 再開通したものと判断した. 2009年8月, 2回目の治療として, 無水エタノールを用いたTAEおよびNBCAを用いた経皮的塞栓術を施行した. 同年12月, MRIにてnidusの縮小を確認してから, 3回目の治療としてNBCAを用いた経皮的塞栓術を施行した. 計3回の血管内治療の施行後, nidusも消失し(図2C), 治療前と比較して左大腿後面の膨隆も症状も改善している.

III 考 察

2000年から2009年の間に血管腫として当施設に紹介された小児の初診患者140例(平均7.1歳, 男:女=57:83)のうち, 血管腫瘍13例(9%), 血管奇形109例(78%), 分類不能18例(9%)であった. 血管奇形のうち, VM70例, AVM10例, その他29例であった²⁾. 当施設では, International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)が1996年に血管性腫瘍と血管奇形に大別したISSVA分類³⁾(表1)に準じて的確な診断に努めている. AVMはしばしば血管腫として診断されることがあるが, 血管腫とAVMは発生学的, 病理学的にも性質を異にする. 血管腫は血管内皮細胞の腫瘍性増殖を本態とする良性腫瘍であるのに対して, AVMは増殖性変化を伴わない先天性血管奇形であり, 胎児期の原始動静脈網の退縮不全に起因する遺残を本態とする. この遺残したnidusにより, 流入および流出血管の拡張・蛇行・瘤化等を来す¹⁾.

AVMの臨床病期はSchöbinger分類によって, I期: 皮膚紅潮・温感, II期: 雑音聴取・拍動性腫脹・膨隆, III期: 疼痛・潰瘍・出血・感染, IV期: 高拍出性心不

表1 ISSVA分類(抜粋)

Vascular tumors	Vascular malformation
<ul style="list-style-type: none"> ・ Infantile hemangioma ・ Congenital hemangioma (RICH/NICH) ・ Tufted angioma ・ Kaposiform hemangioendothelioma ・ Spindle cell hemangioendothelioma ・ Other, rare hemangioendotheliomas ・ Dermatologic acquired vascular tumors 	<p><u>Slow-flow vascular malformations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Capillary malformation (CM) ・ Venous malformation (VM) ・ Lymphatic malformation (LM) <p><u>Fast-flow vascular malformations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Arterial malformation (AM) ・ Arteriovenous fistula (AVF) ・ Arteriovenous malformation (AVM) <p><u>Complex-combined vascular malformations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CVM, CLM, LVM, CLVM, AVM-LM, CM-AVM

全と規定されており、特にIII期、IV期の症例はQOLの改善もしくは救命のために可及的速やかな治療の開始が望まれる。AVMに対する血管内治療の標的は動静脈短絡路の閉鎖に集約されるが、多期的な治療になることが多い。よってコイルを用いた流入動脈近位の塞栓は側副路の発生を惹起し、以後の治療を困難にすることが多い。従って、当施設では経カテーテル的もしくは直接穿刺にて塞栓物質などを注入して短絡路の閉鎖を図っている²⁾。しかし塞栓物質は1回の治療で使用できる量に上限があるため、術中血管造影による動静脈の解剖学的特徴の正確な把握をした上で、これらの物質を有効に併用して最大限の効果を得られるように努める必要がある。また、SAP-MSやNBCAなどの塞栓物質の溢流・迷入による局所の虚血障害や肺塞栓、または無水エタノールによる循環動態への影響や腎障害のリスクも十分に考慮した上で治療に当たる必要がある⁴⁾。よって当施設では、血管内治療後は最低でも3日間の入院観察期間において全身状態の管理をしている。なお、本稿の2症例に使用した塞栓物質は保険適応外の物質も含まれているが、保険適応外であることはもちろん、見込まれる治療効果および副作用に関して患者とその家族に治療前に十分に説明をして理解を得た上で同意を得ている。

症例1は症状の改善を少しずつながら認めているため、しばらくはTAEを中心とした血管内治療を継続していく予定だが、数回の血管内治療にも関わらず、nidusは依然として残存しており、いずれは外科的切除を考慮する可能性がある。しかし、外科的切除が必要となる場合も、事前の血管塞栓術は術中の出血コントロールに有効であるという報告もなされており⁹⁾、TAEは今後も治療の中心的役割の一つを担っていくものと考え。特にSAP-MSを用いたTAEは血流の豊富なAVMに対しては有効である⁷⁾。しかし、血管内治療による症状緩和や

nidusの縮小は得られても、根治と断定できる症例は極めて少ない。しかも、治療後に新たな側副血行路が発生することも少なくない。また、客観的に評価できる治療効果の判定基準も明確でなく、症例によって臨床像も多彩であるため、均一化された治療目標の設定が困難である。よって、治療後も定期的な外来受診による経過観察が不可欠と考えられた。

また、当院においては、このような症例に対するより質の高い治療を目指すべく、定期的に関連科との合同カンファレンスを行っている。我々、小児外科医の立場としては、患児の全身状態の異常に早急に対応できるように周術期管理を行うのみならず、血管内治療を直接的に行う放射線科医、四肢機能面の評価を行う整形外科医など他科との密な連携を取るよう心がけ、外来、入院を通して治療計画の中心的役割を担うところにも大きな重要性を持つものと考えられた。

申告すべき利益相反状態はない。

(なお、本論文の主旨は、第62回小児外科わからん会(2009年10月10日、大阪)において発表した。)

文 献

- ・) Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, et al: Arteriovenous malformations of the head and neck: Natural history and management. *Plast Reconstr Surg*, 102: 643-654, 1998.
- ・) 大須賀慶悟, 上原秀一郎, 波多祐紀, 他: 血管腫・血管奇形のISSVA分類と血管内治療. *小児外科*, 42: 644-648, 2010.
- ・) Enjolras O, Wassef M, Chapot R: Introduction: ISSVA classification. *Color Atlas of Vascular Tumors*

and Vascular Malformations. pp 3-11, Cambridge University Press, New York, 2007.

- ・) White RI, Pollak J, Persing J, et al: Long-term outcome of embolotherapy and surgery for high-flow extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*, 11: 1285-1295, 2000.
- ・) Do YS, Park KB, Cho SK: How do we treat arteriovenous malformations (tips and tricks)? *Tech Vasc Interv Radiol*, 10: 291-298, 2007.
- ・) Dickey KW, Pollak JS, Meier GH 3rd, et al:

Management of large high-flow arteriovenous malformations of the shoulder and upper extremity with transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol*, 6: 765-773, 1995.

- ・) Osuga K, Hori S, Kitayoshi H, et al: Embolization of high flow arteriovenous malformations: Experience with use of superabsorbent polymer microspheres. *J Vasc Interv Radiol*, 13: 1125-1133, 2002.

(2012年8月3日受付)

(2012年12月3日採用)

Case Report:

Effective Intravascular Therapy for Arteriovenous Malformations of Extremity and Shoulder

Motonari Nomura¹, Shuichiro Uehara¹, Keigo Osuga²,
Hiroki Higashihara², Takaharu Oue¹, and Masahiro Fukuzawa¹

¹ Department of Pediatric Surgery, Osaka University

² Department of Diagnostic Radiology, Osaka University

We report two cases of arteriovenous malformations (AVM) of extremity and shoulder for which intravascular therapy was effective.

Case 1: A 15-year-old boy presenting shoulder pain. When he was 13 years old, he felt radical shoulder pain with movement of the right upper extremity which eventually led to difficulty in raising the affected extremity. When he was 14 years old, the progressive symptoms were diagnosed as vascular lesions by contrast-enhanced computed tomography scanning, and he was then referred to our hospital. He was diagnosed with AVM because of the existence

of a nidus around the right shoulder blade. The symptoms were improved after transarterial embolization (TAE) was repeated for three times.

Case 2: A 15-year-old girl presenting femur pain. When she was 3 years old, swelling at the back of the femur was noted. When she was 11 years old, she felt pain of the affected site for the first time. She was diagnosed as having AVM, and was referred to our hospital. We performed intravascular therapy involving vascular embolization or sclerotherapy for three times, and the symptoms improved with the nidus reduced significantly.

Improvement of symptoms is a very important outcome of the AVM therapy. Since intravascular therapy involving TAE or sclerotherapy is minimally invasive and can be performed repeatedly, its application for the improvement of AVM, especially in children, is emphasized in this study.

Key words: arteriovenous malformation (AVM), transarterial embolization (TAE), sclerotherapy, intravascular therapy

Correspondence to: Motonari Nomura, Department of Pediatric Surgery, Osaka University, 2-2, Yamadaoka, Suita-shi, Osaka, 565-0871 JAPAN

JB Review

Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation

Received May 14, 2012; accepted June 12, 2012; published online June 28, 2012

Hiroyasu Kidoya^{1,*} and Nobuyuki Takakura^{1,2,†}

¹Department of Signal Transduction, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, 3-1 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan; and ²Japan Science and Technology Agency, Core Research for Evolution Science and Technology, K's Gobancho, 7 Gobancho, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0076, Japan

*Hiroyasu Kidoya, Department of Signal Transduction, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, 3-1 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. Tel: +81-66-879-8312, Fax: +81-66-879-8314, email: kidoya@biken.osaka-u.ac.jp

†Present address: Nobuyuki Takakura, Department of Signal Transduction, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, 3-1 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

Apelin is a bioactive peptide with diverse physiological actions on many tissues mediated by its interaction with its specific receptor APJ. Since the identification of apelin and APJ in 1998, pleiotropic roles of the apelin/APJ system have been elucidated in different tissues and organs, including modulation of the cardiovascular system, fluid homeostasis, metabolic pathway and vascular formation. In blood vessels, apelin and APJ expression are spatiotemporally regulated in endothelial cells (ECs) during angiogenesis. *In vitro* analysis revealed that the apelin/APJ system regulates angiogenesis by the induction of proliferation, migration and cord formation of cultured ECs. Moreover, apelin seems to stabilize cell–cell junctions of ECs. In addition, genetically engineered mouse models suggest that apelin/APJ regulates vascular stabilization and maturation in physiological and pathological angiogenesis. In this review, we summarize the current understanding of the apelin/APJ system for vascular formation and maturation.

Keywords: apelin and APJ/development/regenerative medicine/tumour angiogenesis/vascular formation.

Abbreviations: bFGF, basic fibroblast growth factor; CAM, chorioallantoic membrane; DCs, dendritic cells; ECs, endothelial cells; ERK, extracellular-regulated kinases; HIF, hypoxia inducible factor; iNKT, invariant natural killer T; ISVs, intersomitic vessels; PI3K, phosphatidylinositol-3 kinase; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Characteristics of Apelin and APJ

Apelin was initially identified as an endogenous ligand for the orphan G protein-coupled receptor with seven transmembrane domains, APJ, isolated from bovine stomach extracts in 1998 (1). Apelin is secreted as a 77 amino acid pre-proprotein, an immature peptide,

which is cleaved by protease to form C-terminal products, including apelin-13, apelin-17 and apelin-36 (2). These isoforms have distinct activities, with the shorter isoform seeming to be the more potent activator for APJ. In mammals, the sequence of preproapelin is strongly conserved in different species, and it has complete identity for the last 23 residues of the C-terminal. Apelin (65–77) activates extracellular signal-regulated kinases through a pertussis toxin sensitive G protein (3). Apelin-13 and apelin-36 have different receptor binding affinity and cause different intracellular trafficking of APJ (4). The gene encoding the APJ receptor was identified by homology cloning in 1993 (5). APJ has high-sequence homology with the angiotensin II type I receptor, but it does not bind angiotensin II. Apelin is believed to be the only endogenous ligand for APJ.

Apelin and APJ mediate a wide range of physiological actions, including regulation of cardiovascular function, fluid homeostasis, adipo-insular axis and angiogenesis. Studies on APJ function have been focused on the cardiovascular system, because of its similarity to the angiotensin II receptor. It seems that intravenous injection of apelin induces a reduction in blood pressure (6). The hypotensive effect of apelin is a consequence of intracellular activation of nitric oxide synthase (7). Apelin also causes vasoconstriction because of contraction of the vascular smooth muscle cells (8). Plasma apelin levels and APJ expression are clearly modulated in patients with heart failure (9, 10). It has been reported that apelin has positive inotropic effects in *in vitro* and *in vivo* studies (11–14). Apelin has been shown to be expressed and released from adipocytes by fasting and refeeding factors, such as insulin, and can act as an adipokine (15). For these reasons, apelin is now attracting attention in the context of metabolic disease. In patients with type 2 diabetes, plasma apelin concentrations are increased (16, 17). It has also been suggested that apelin may have other effects, such as on fluid homeostasis (18), gastrin stimulation (19) and immune responses (20).

Distribution and Regulation of Expression of Apelin and APJ

Tissue and cellular distribution

In mammals, APJ expression is widely distributed in various peripheral tissues of adult and embryo. Highest levels of APJ are found in the lung and heart, and significant but lower levels of APJ mRNA are present in skeletal muscle, pituitary gland, kidney and ovary (21) (22). In these tissues, APJ expression was localized in the vascular and endocardial

endothelial cells (ECs) and smooth muscle cells (23). APJ expression is also observed in the brain, including the cerebral cortex, hypothalamus, hippocampus and pituitary gland (6, 22). Apelin expression is also detected in a range of peripheral tissues, including heart, liver, kidney, adipose tissues and brain, with highest levels found in the lung and the mammary gland (2, 6, 20, 24). Localization of apelin expression in tissue was observed in vascular ECs, adipose tissue and epithelial cells (7).

An important physiological role for apelin and APJ is suggested by the observation of widespread distribution of receptor and ligand expression in tissues, as described previously. Apelin and APJ were found to be abundantly expressed in various peripheral tissues, and localization was restricted to blood vessels (2, 7, 8, 20, 22–26), suggesting a role for apelin/APJ in angiogenesis and vascular formation.

Regulation of transcription

Many transcription factors that may regulate apelin gene expression have been reported. Rat and human apelin core promoter sequences contain putative binding sites for upstream stimulatory factor 1/2, and over-expression of USF upregulates apelin transcription (27). Multiple signal transducer and activator of transcription binding sites have been identified in the rat apelin promoter, and apelin expression is elicited by stimulation using inflammatory cytokines associated with binding of phospho-Stat3 (28). In white adipocytes, apelin is upregulated by the transcriptional co-activator peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α (29). Under hypoxic conditions, hypoxia inducible factor-1 α (HIF1- α) binds to the hypoxia-responsive element (-813/-826) located within the first intron of the human apelin gene and increases apelin expression in vascular cells (30).

The molecular mechanism of APJ gene transcriptional regulation has not been well characterized so far. Analysis of the 5'-flanking region of a rat APJ genomic clone identified sites with the strongest promoter activity in a region between (-966/-165) where the Sp1 motif suggested to play a major role (31). Other investigations using gene-based single-nucleotide polymorphism analysis have also shown that both APJ and apelin genes are probably regulated by Sp1 (32).

Cell effects and intracellular responses

Apelin has been shown to induce the proliferation and migration of APJ-expressing ECs (33). The major signalling pathways of apelin are mediated initially by Gi-protein coupled to the APJ receptor and protein kinase C (Fig. 1). It has been reported that apelin causes concentration-dependent inhibition of forskolin-stimulated production of cAMP and increases the phosphorylation of extracellular-regulated kinases (ERK) or protein kinase B in umbilical ECs (3, 20). Apelin/APJ-induced ERK activation is mediated by pertussis toxin sensitive G protein (3). On binding of apelin to APJ, the phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) pathway and the ERK pathway lead to the phosphorylation of

p70S6K. It has been reported that the PI3K-protein kinase B pathway contributes to EC migration (34) and that the ERK/PI3K-p70S6K pathway regulates EC proliferation (35). Acceleration of cell motility by apelin was also reported using Chinese hamster ovary cells expressing APJ (21). Recently, it has been shown that APJ forms a heterodimer with κ -opioid receptors and leads to phosphorylation of ERK, resulting in increased cell proliferation (36). In addition, apelin inhibits the mouse pulmonary arterial EC apoptosis, observed in pulmonary arterial hypertension (37). It has been reported that apelin-induced anti-apoptosis is mediated by the induction of Bcl2 protein expression and activation of the PI3K/protein kinase B signalling pathway (38). Apelin-36 and apelin-13 can activate the same set of intracellular effectors, but they display some differences in their Gi-protein coupling and differ greatly in their desensitization pattern (39).

Role of Apelin in Blood Vessel Formation

Developmental stage

The establishment of vascular network is absolutely necessary for the growth and maintenance of tissues/organs. New blood vessel formation in vertebrates is known to occur by two different processes, vasculogenesis and angiogenesis (40). Vasculogenesis is the process of formation of *de novo* primitive vascular networks directly from angioblastic precursor cells. In contrast, angiogenesis is a process of formation of new vascular segments by sprouting from the pre-existing vessels. Vasculogenesis is normally observed in early embryogenesis, whereas angiogenesis occurs during development and in post-natal life.

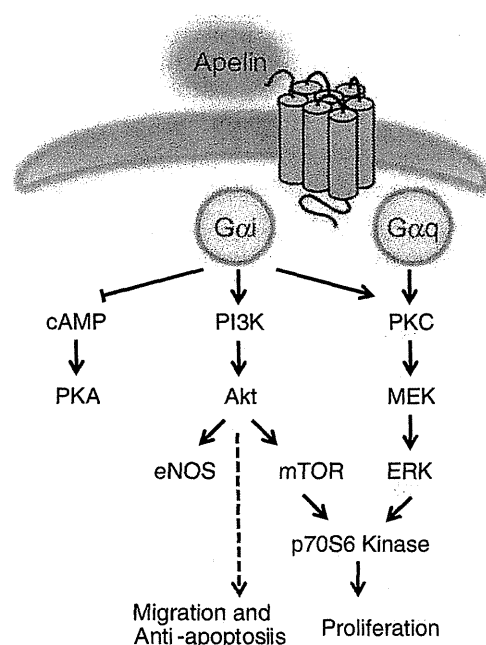


Fig. 1 Schematic of intracellular signal transduction pathways and cellular effects in the apelin/APJ system.

Apelin seems to have important roles in angiogenesis during embryogenesis. In *Xenopus laevis* embryos, expression of homologues of apelin and APJ are observed in developing vascular structures of the inter-somitic vein (41). Implantation of beads carrying apelin peptide stimulated prominent outgrowth of ECs and, conversely, morpholino-based translational inhibition of apelin and APJ suppressed inter-segmental angiogenesis (42). During segmentation of zebrafish embryos, expression of an ortholog of APJ is observed in epithelial structures, such as venous vasculature (43). Consistent with these results, APJ is expressed on ECs in newly formed blood vessels in mouse embryos. At E8.5, APJ expression was observed in ECs that had sprouted from the dorsal aorta, but not in those that were forming the dorsal aorta by the process of vasculogenesis. At E9.5, APJ expression was observed in the migrating end region of inter-somitic vessels sprouting from the dorsal aorta, gradually disappearing as the blood vessels matured. Furthermore, apelin protein was also detected in the somite region at E9.5 (44). These expression profiles suggest that the apelin/APJ system plays a spatiotemporal role in blood vessel formation by its transient expression on blood vessels ECs during angiogenesis. The role of apelin in vascular formation has been studied in our group using mouse embryos. We previously showed that the apelin/APJ system induces cell-cell assembly and the proliferation of vascular ECs. When the apelin gene was knocked out, the caliber of inter-somitic vessels in the embryo was narrower. These results indicated that the apelin/APJ system is involved in maturation of blood vessels by caliber size modification during angiogenesis (44) (Fig. 2).

In the neonatal mouse retina, APJ expression is upregulated in ECs of the radial vessels sprouting from the optic nerve head region, but attenuated after vessel stabilization. Expression of the apelin gene was also observed in the sprouts of extending vessels at the leading edge (45, 46). During sprouting angiogenesis, growing vascular capillaries are spear-headed by specialized ECs, termed outgrowing tip cells, which act as a guide for the direction of migration of newly developed blood vessels. Behind the tip cells, proliferating ECs, termed stalk cells, induce elongation of the blood vessels, and tip and stalk cells are dynamically challenged and replaced alternately during sprouting angiogenesis (47, 48). Recently, apelin was identified as one of the genes with high expression in tip cells and has been suggested to modulate proliferation of stalk cells expressing the APJ receptor (49) (Fig. 2); therefore, apelin-APJ signalling may have a role in tip-cells and stalk-cells characterization. Using apelin-deficient mice, it was suggested that the apelin/APJ system participates in retinal vascularization and ocular development by modulating the angiogenic response to vascular endothelial growth factor (VEGF) and/or basic fibroblast growth factor (50). Moreover, we recently proposed that apelin/APJ activation in ECs is a trigger for finalization of blood vessel formation, indirectly mediated by the induction of astrocyte maturation (51). During development of the retinal vasculature, APJ mRNA

expression is specifically restricted to the venules and the associated capillaries (46), indicating a possible function of apelin signalling for venous vascular formation.

Tumour angiogenesis

Apelin has been reported to be broadly expressed in ECs of tumours of different origins. By comparing gene expression profiles in tumours versus normal endothelium, apelin has been identified as a tumour endothelial-specific gene (52). In human breast carcinoma, apelin expression was detected in the vascular ECs by immunohistochemical analysis (53). As described previously, apelin expression is physiologically modulated by tissue hypoxia and regulated by HIF-1 α (30). The hypoxic tumour microenvironment may thus induce HIF1 α -dependent apelin expression in tumour ECs.

It has been reported that the expression level of the APJ receptor is also increased in tumour endothelium. In glioblastoma, both APJ and apelin transcripts are highly upregulated within the microvasculature compared with blood vessels in normal brain tissue (41). Consistent with this result, we detected high-level expression of apelin and APJ mRNA in ECs from tumours generated by the inoculation of Lewis lung carcinoma and colon 26 adenocarcinoma cells into mice. In addition, immunohistochemical analysis of colon 26 tumour revealed that ~13% and 27% of the vessels were APJ-positive and apelin-positive, respectively, and most ECs co-expressed apelin and APJ (54). Of course, the ratios of apelin or APJ positivity in ECs may be different depending on the tumour size and tumour growth course. Observation of high APJ expression in angiogenic blood vessels in tumours was similar to that during normal development. Co-expression of ligand and receptor in ECs of the newly formed tumour blood vessels suggests the possibility that APJ in ECs is stimulated by autocrine and paracrine loops.

Several attempts have been made to determine the role of the apelin/APJ system in tumour angiogenesis, using apelin-overexpressing tumour cells. In a human non-small cell lung cancer xenograft model, apelin gene transfer significantly stimulated tumour growth and increased microvessel densities and diameters *in vivo* (55). Another group reported that mammary tumour cells stably overexpressing apelin cDNA also stimulated tumour growth *in vivo*, probably associated with enhanced angiogenesis in the tumours (56). However, in our own research, we found that overexpression of apelin in colon 26 tumours significantly suppressed tumour growth by inducing tumour vascular maturation (54). This difference might depend on the particular apelin/APJ signalling pathway, probably involved in individual tumours and different tumour models, i.e., syngeneic mouse model or allogeneic mouse model using immunodeficient mice. Recent reports indicate that anti-angiogenic cancer drugs, such as VEGF signalling inhibitors, cause 'normalization' of aberrant tumour vasculature and, thus, induce the formation of functional mature vasculature (57, 58). One of the major therapeutic benefits of tumour

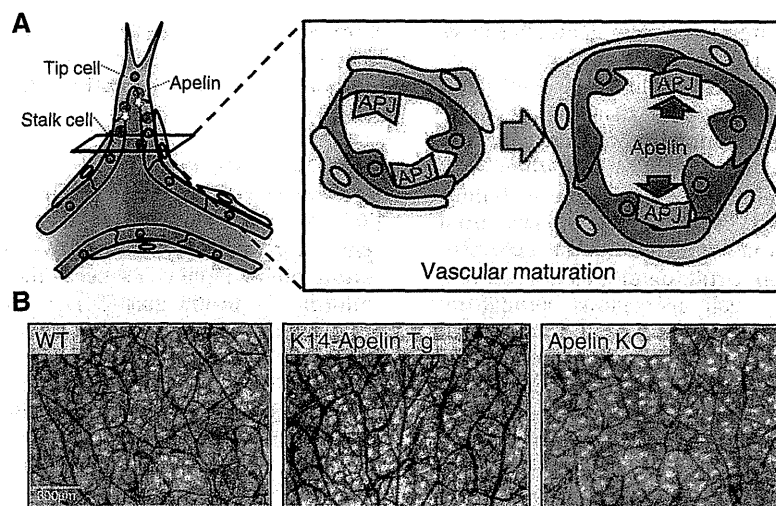


Fig. 2 (A) Schematic representation showing how apelin/APJ signalling induces vascular maturation. High levels of expression of apelin protein in tip cells probably activates APJ signalling in the neighbouring stalk cells. Subsequently, these cells will adopt proliferating and aggregating behaviour to form enlarged mature vessels. (B) Image of ear-skin blood vessels in apelin-transgenic mice under regulation of the K14 promoter, and apelin-deficient mice. Compared with wild-type mice, more enlarged mature vessels are observed in apelin-transgenic mice and more narrow immature vessels in apelin-deficient mice.

vascular normalization is enhancement of the effects of conventional anti-tumour therapies, such as chemotherapy and radiation therapy (58). In our study, apelin-mediated vascular maturation enhanced the effect of immunotherapy with dendritic cells. These therapeutic effects resulted from induction of tumour cell apoptosis by effective infiltration of activated invariant natural killer T cells (54).

Thus, regulation of APJ activity might lead to the development of new vascular normalization drugs, which should be more efficacious than anti-angiogenic agents because of their unique ability to induce vascular enlargement.

Vascular regeneration

Several lines of evidence indicate that apelin can significantly enhance migration, proliferation and capillary tube-like formation of cultured ECs (30, 33, 35, 44, 59). In *in vivo* Matrigel plug assays for angiogenesis, addition of apelin resulted in the formation of capillary-like structures (33). Moreover, apelin peptide stimulates angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane assay (42). Downregulation of apelin expression by the local delivery of apelin-targeting small interfering RNA into grafted adipose tissue leads to dramatic inhibition of angiogenesis (59). In the rat portal hypertension model, treatment with the APJ-specific antagonist F13A markedly reduced splanchnic neovascularization and formation of porto-systemic collateral vessels (60). According to these reports, it is suggested that apelin can be used for therapeutic angiogenesis.

Analysis of transgenic mice expressing apelin in the epidermis under the transcriptional control of the K14 promoter revealed that apelin can induce the formation of enlarged capillaries, but not arteriola and venula in the dermis. Moreover, overexpression of

apelin inhibited vascular leakage caused by VEGF or histamine. These results indicate that apelin can induce non-leaky larger blood vessels *in vivo* (61).

In cardiac failure, endothelial apelin expression correlates with other hypoxia-responsive genes, and apelin and APJ are upregulated in ECs of various tissues after systemic hypoxia (10% FIO₂) *in vivo*. It has been suggested that apelin expression in the endothelium of the heart is induced through the endothelial-specific HIF-2 α pathway (62). Another group also reported that apelin expression was significantly increased in lungs of mice under hypoxic conditions (10% O₂) in an HIF-1 α -dependent manner. Small interfering RNA-mediated apelin or APJ knockdown inhibited hypoxia-induced vessel regeneration in the caudal fin regeneration model in zebrafish (30). In accordance with these observations, we found that endogenous apelin is required for recovery of hind limb perfusion after induction of ischaemia (58). Using mouse hind limb ischaemia models produced by occlusion of the femoral artery, expression of APJ and apelin mRNA was significantly increased in ECs from the ischaemic muscle. In apelin-deficient mice, severe necrosis of the toes and delayed recovery of blood flow were observed when inducing ischaemia. These results suggested the involvement of the apelin/APJ system in collateral vessel formation during the process of recovery from ischaemia states. Thus, we found that APJ expression is induced after ischaemia treatment, and endogenous apelin is required for functional recovery.

Apelin gene transfer promotes formation of enlarged and non-leaky blood vessels in the hind limb ischaemia model. Simultaneous overexpression of apelin and VEGF by plasmid administration was superior to VEGF alone at restoring tissue integrity after ischaemia damage by improved generation of enlarged blood vessels in the ischaemic muscle (61). Moreover, apelin